

⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 43 39 198 A 1

⑮ Aktenzeichen: P 43 39 198.2
⑮ Anmeldetag: 18. 11. 93
⑮ Offenlegungstag: 18. 5. 95

⑮ Int. Cl. 8:
A 01 N 37/08
A 01 N 37/40
A 01 N 35/04
A 01 N 37/10
A 01 N 43/12
A 01 N 43/38
C 07 D 307/85
C 07 D 209/34
A 61 K 31/19
A 61 K 31/11
A 61 K 31/34
A 61 K 31/40

DE 43 39 198 A 1

⑪ Anmelder:

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der
Wissenschaften e.V. Berlin, 80539 München, DE

⑫ Vertreter:

Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem.
Dr.jur., Dr.rer.nat.; Marx, L., Dipl.-Phys., Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 81677 München

⑬ Erfinder:

Sonnenbichler, Johann, Prof. Dr., 80999 München,
DE; Dietrich, Jürgen, Dr., 76327 Pfinztal, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑭ Verwendung bestimmter aromatischer Derivate als Fungizide und/oder Antibiotika

⑮ Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter aroma-
tischer Derivate als Fungizide und/oder Antibiotika. Die
Verbindungen sind insbesondere zur Bekämpfung der Rot-
und Weißfäule bei Koniferen sowie zur Bekämpfung von
Schadpilzen in Blumenkulturen geeignet. Die Verbindungen
sind weiterhin wirksame Antibiotika.

DE 43 39 198 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von im Hauptanspruch näher definierten Benzofuranderivaten, Indol-
 5 derivaten, Indanderivaten, Tetralinderivaten und para-substituierten Benzaldehyden oder -säuren als Fungizide
 und/oder Antibiotika, insbesondere zur Bekämpfung von pathogenen Basidiomyceten im Forstbereich als auch
 zur Bekämpfung von pathogenen Pilzen in der Blumenkultur.

Die pathogenen Basidiomyceten, insbesondere *Heterobasidium annosum*, wie auch die Armillariaarten gehö-
 ren zu den größten Holz- und Blumenkulturschädlingen weltweit. Diese Pilze sind die Verursacher der so-
 genannten Rot- und Weißfäule bei Koniferen, welche zu einer weitgehenden Zerstörung des Kernholzes führt. Der
 10 durch diese Pilze allein in der BRD verursachte Schaden beträgt jährlich weit über 100 Millionen DM.

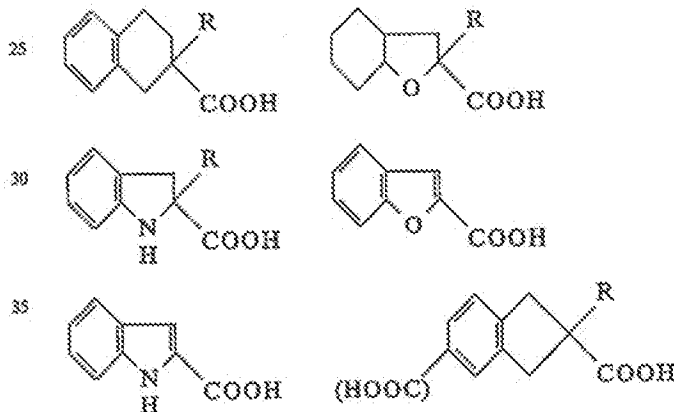
Die Erfindung betrifft weiterhin neue Alkylphenylether, die gleichfalls als Fungizide und/oder Antibiotika
 insbesondere zur Bekämpfung von pathogenen Basidiomyceten brauchbar sind.

Bislang gibt es keine Stoffe und/oder Verfahren zur wirtschaftlich sinnvollen, wirksamen und gezielten
 Bekämpfung der Basidiomyceten als Verursacher der Rot- und Weißfäule sowie zur Bekämpfung der pathoge-
 15 nen Pilze als Verursacher von Schäden in der Blumen- und Obstkultur.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Stoffe und Verfahren anzugeben, die geeignet sind, die vorstehend
 beschriebenen Probleme zu lösen ohne dabei die Umweltbelastung nachteilig zu erhöhen.

Die Anmelderin hat nunmehr gefunden, daß das der Erfindung zugrundeliegende Problem durch die Verwen-
 20 dung der anschließend näher beschriebenen Substanzen gelöst werden kann:

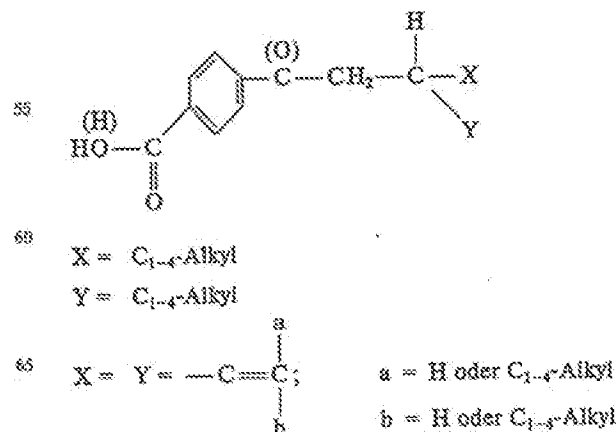
1. Verbindungen der folgenden Formeln:



40 $R = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}$

In den oben angegebenen Formeln können die Substituenten in den nicht-belegten Positionen innerhalb dem
 45 Fachmann geläufigen Grenzen variiert werden. Zum Beispiel können C_{1-4} -Alkylsubstituenten, OH, Halogen,
 C_{1-4} -Alkoxy und/oder Carboxylreste eingefügt werden. Wesentlich für die Wirksamkeit ist das Vorhandensein
 der Carboxylgruppe in Position 2, die gegebenenfalls auch verestert oder als Salz vorliegen kann.

2. Verbindungen der folgenden Formeln:



In den oben unter 2. angegebenen Formeln können die Substituenten in den nicht-belegten aromatischen Positionen innerhalb dem Fachmann geläufigen Grenzen variiert werden, beispielsweise können OH, Halogen und/oder C₁-₄ Alkylsubstituenten vorhanden sein. Die Verbindungen können auch in der Ester- oder Salzform vorliegen.

In den unter 2. genannten Verbindungen befinden sich bislang nicht beschriebene Verbindungen, zum Beispiel die Verbindung mit X = Y = Ethyl.

Die Anwendung der vorgenannten fungiziden und antibiotischen Verbindungen erfolgt nach im Stand der Technik üblichen Verfahren, das heißt, die Wirkstoffe werden in für das entsprechende Anwendungsgebiet, geeignete Formulierungen gebracht, wobei die einzusetzende Konzentration in Abhängigkeit der zu behandelnden Erkrankung im weiten Bereich variieren kann und von den konkreten Umständen der zu behandelnden Schadsituation abhängt. Im Falle der Verwendung als Fungizid gegen Rot- und Weißfäule können die Wirkstoffe zum Beispiel in einer geeigneten Formulierung nach dem Schneiden der Bäume auf die Stümpfe oder auf verletzte Stellen von Bäumen (Infektionsorte) durch Sprühen oder andere geeignete Verfahren aufgebracht werden.

Die Wirkstoffe können daher in Festform, in Form einer Lösung oder in Suspensionsform sowie als Fertigpräparat oder auch als Konzentrat vorliegen.

Das gleiche gilt für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung, bei der die antibiotischen und/oder fungiziden Wirkstoffe ebenfalls in jeder für diese Anwendungen üblichen und bekannten Form vorliegen können. Beispielsweise können sie in Form von Tabletten, Lösungen und Salben in Verbindung mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen vorliegen.

Die erfolgenden Beispiele zeigen die erfindungsgemäße Verwendung der vorstehend beschriebenen Wirkstoffe.

Biologische Wirkungen

Die biologische Wirkung der Substanzen wurde im Agar-Diffusionstest nach Sonnenbichler et al. (Sonnenbichler, J. et al., Biol. Chem., Hoppe-Seyler 370, 1295-1303, 1989) oder durch Messung der Leitfähigkeit im Kulturmedium nach Grossmann (Grossmann, K., Adv. in Cell Culture 6, 89-136, 1988) untersucht.

Im Agar-Diffusionstest wird die zu untersuchende Substanz mittels eines Filterpapierstücks in eine Pilzkultur eingebracht und die Wachstumshemmung quantitativ bestimmt. Im Leitfähigkeitstest wird die Zellvermehrung durch Abnahme der Ionen im Medium und somit der Leitfähigkeit, gemessen.

Beispiel 1

2-Ethyl-indan-2-carbonsäure

Die Wirkung dieser Verbindung auf Kulturen von *Armillaria ostoye* (Hallimasch, Verursacher der Weißfäule) wurde im Agar-Diffusionstest untersucht. Es wurde gefunden, daß 50 µg/10 ml Agar einen völligen Wachstumsstopp bewirken.

Ein analoges Ergebnis ergibt sich mit dem Saprophyten *Gloeophyllum abietinum*.

Beispiel 2

2-Ethyl-indan-2-carbonsäure hemmt in Suspensionskulturen von *Chlorella pyrenoidosa* das Zellwachstum um ca. 80%.

Ein analoges Ergebnis wurde für Zellkulturen von *E. coli* gefunden.

Beispiel 3

Die Hemmwirkung von 4-(2'-Methylenbutyloxy)-benzoesäure auf *Armillaria ostoye* im Agar-Diffusionstest in einer Konzentration von 50 µg/10 ml Agar betrug ca. 80%.

Die Hemmwirkung der gleichen Substanz auf *Heterobasidion annosum* Kulturen betrug ca. 60%.

Die Wachstumshemmung in Suspensionskulturen von *Chlorella pyrenoidosa* betrug 80%. Ähnliche Ergebnisse wurden für *E. coli*-Kulturen gefunden.

Beispiel 4

Herstellung der Verbindung 4(2'-Ethylbutyloxy)-benzaldehyd (neue Verbindung)

0,5 mMol Natriumjodid wurden in einer Mischung von 40 mMol 4-Hydroxybenzaldehyd und 80 mMol K₂CO₃ (in 50 ml Ethylmethylketon) gegeben. Ein geringer Überschuß von 3-Bromethylpentan in 50 ml Ethylmethylketon wird tropfenweise zur Mischung gegeben und sechs Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Mischung mit H₂O verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Silikagelchromatographie in Hexan/Dichlormethan gereinigt.

Ausbeute: 6,8 g (80%); (arblores Öl; K.P. (10 mm) : 148°C.

Formel: $C_{13}H_{18}O_7$ (206,14)

Berechnet: C: 75,29 H: 8,36

Gefunden: C: 75,23 H: 8,35

 1H -NMR in $CDCl_3$ at $25^\circ C$: 1-CHO: 9,80 (s), H-2,6: 7,82, H-3,5: 6,98 (A_2B_2), H-1'a: 3,98 (dd, $J = 6,2$ Hz/14 Hz),H-1'b: 3,88 (dd, $J = 6,2$ Hz/14 Hz), H-2': 1,70 (m), H-3',1'': 1,46 (dq, $J = 7,1/7,6$ Hz), H-4',2'': 0,94 (tr, $J = 7,6$ Hz).

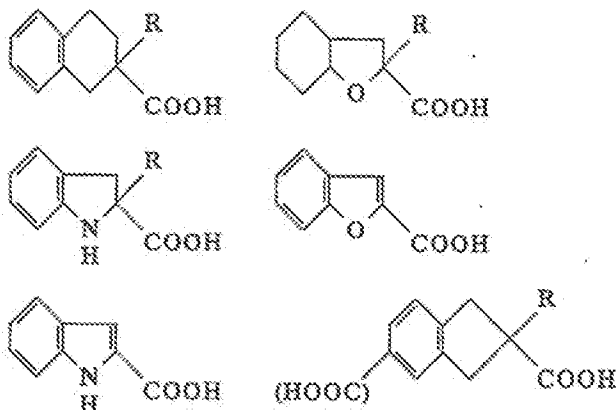
EI-MS, m/z (% rel. intensity): 206 (38); 135 (6); 123 (72); 122 (50); 121 (58); 93 (8).

Einige weitere neue Verbindungen konnten durch Einsatz entsprechender Alkylhalogenide in analoger Weise erhalten werden.

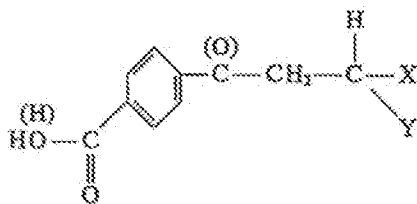
Die vorstehenden Untersuchungen zur biologischen Wirksamkeit zeigen eindeutig, daß die genannten Wirkstoffe potente Fungizide gegen Weiß- und Rotfäule darstellen und ebenso eine wirksame antibiotische Aktivität besitzen.

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer der folgenden Verbindungen

R = H, C_{1-4} -Alkyl

worin die Substituenten in den nicht-belegten aromatischen Positionen C_{1-4} Alkoxy und/ oder Carboxylreste sein können, sowie die Ester und/oder Salze dieser Verbindungen und

X = C_{1-4} -AlkylY = C_{1-4} -Alkyla = H oder C_{1-4} -Alkylb = H oder C_{1-4} -Alkyl

worin die Substituenten in den nicht-belegten aromatischen Positionen OH, Halogen und/oder C_{1-4} Alkylsubstituenten sein können sowie die Salze dieser Verbindungen, in Kombination mit üblichen Träger- und Hilfsstoffen als Fungizid und/oder Antibiotikum.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von forstpathogenen Pilzen einschließlich Schadpilzen in Blumenkulturen und Obstplantagen.

3. Verwendung nach Anspruch 2, zur Bekämpfung der Rot- und Weißfäule sowie von Saprophyten.

4. Verwendung nach Anspruch 3, zur Bekämpfung von Heterobasidion annosum, Armillaria species und Gloeophyllum abietinum.

5. Verwendung nach Anspruch 1, zur Bekämpfung von gram-positiven und gramnegativen Bakterien.
 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung in einer für die Anwendung im Forstbereich oder für die Anwendung im human- und/oder veterinärmedizinischen Bereich üblichen Formulierung in Verbindung mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen vorliegt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65